

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011023900

WPI Acc No: 1997-001824/199701

XRAM Acc No: C97-000515

XRPX Acc No: N97-001592

Absorbable implant materials, useful for wound healing therapy and repair

of tissues, including full and partial thickness defects of the skin

-

have controlled porosity encouraging rapid cellular invasion

Patent Assignee: JOHNSON & JOHNSON MEDICAL INC (JOHJ); JOHNSON & JOHNSON

(JOHJ); MCGREGOR J (MCGR-I)

Inventor: HARVEY W; LIGHT N D; MCGREGOR J; WATT P W; HARVEY W W

Number of Countries: 019 Number of Patents: 015

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
GB 2301362	A	19961204	GB 9510868	A	19950530	199701	B
EP 747068	A1	19961211	EP 96303856	A	19960529	199703	
NO 9602181	A	19961202	NO 962181	A	19960529	199706	
AU 9652467	A	19961212	AU 9652467	A	19960523	199707	
CA 2177519	A	19961201	CA 2177519	A	19960528	199714	
JP 9099051	A	19970415	JP 96156375	A	19960529	199725	
ZA 9603869	A	19980128	ZA 963869	A	19960515	199810	
BR 9602509	A	19980422	BR 962509	A	19960529	199822	
NZ 286588	A	19980728	NZ 286588	A	19960515	199836	
MX 9602038	A1	19970901	MX 962038	A	19960529	199850	
AU 697151	B	19981001	AU 9652467	A	19960523	199851	
GB 2301362	B	19990106	GB 9510868	A	19950530	199904	
US 5869080	A	19990209	US 96653890	A	19960528	199913	N
NO 307164	B1	20000221	NO 962181	A	19960529	200016	
MX 207094	B	20020312	MX 962038	A	19960529	200363	

Priority Applications (No Type Date): GB 9510868 A 19950530; US 96653890 A

19960528

Cited Patents: EP 314109; EP 42253; EP 562862; EP 562864; EP 636377; EP 645149; GB 2281861; US 4606910

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

GB 2301362	A		18	C08J-009/26	
------------	---	--	----	-------------	--

EP 747068	A1	E	9	A61L-027/00	
-----------	----	---	---	-------------	--

Designated States (Regional): AT CH DE ES FR GR IT LI SE

NO 9602181	A			A61F-002/02	
------------	---	--	--	-------------	--

AU 9652467	A			A61L-015/64	
------------	---	--	--	-------------	--

CA 2177519	A			A61L-027/00	
------------	---	--	--	-------------	--

JP 9099051	A		11	A61L-015/64	
------------	---	--	----	-------------	--

ZA 9603869	A		20	C08J-000/00	
------------	---	--	----	-------------	--

BR 9602509	A			A61L-015/32	
------------	---	--	--	-------------	--

NZ 286588	A			A61L-015/14	
-----------	---	--	--	-------------	--

MX 9602038	A1			A61L-015/32	
------------	----	--	--	-------------	--

AU 697151	B			A61L-015/64	
-----------	---	--	--	-------------	--

GB 2301362	B			C08J-009/26	
------------	---	--	--	-------------	--

US 5869080	A			A61F-002/02	
------------	---	--	--	-------------	--

Previous Publ. patent AU 9652467

NO 307164 B1 A61F-002/02 Previous Publ. patent NO 9602181
MX 207094 B A61L-015/32

Abstract (Basic): GB 2301362 A

A bioabsorbable material contg. interconnected pores (I) is made

by: (a) adding particles of a material to a dispersion of a bioabsorbable polymer in a solvent; (b) freezing the dispersion, forming a prod. contg. embedded particles; and (c) removing the solvent

and materials from the frozen dispersion obt'd..

Pref. the particles of material comprise frozen droplets or frozen

particles of a second solvent, and step (a) proceeds while the dispersion is maintained at below the m.pt. of the second solvent.

The

biopolymer use comprises collagen, fibrin, laminin, or fibronectin,

and

can be cross-linked using a chemical reagent. The particles formed

have

a min. size of 0.1-3.0mm.; such that the wt. ratio particles :

polymer

dispersion is 1-20:1.

USE - (I) is useful as an absorbable implant material or dressing

in wound healing.

ADVANTAGE - (I) has a controlled porosity with spaces large enough

to encourage and support very rapid cellular invasion.

Dwg. 0/4

Title Terms: ABSORB; IMPLANT; MATERIAL; USEFUL; WOUND; HEAL; THERAPEUTIC;

REPAIR; TISSUE; FULL; THICK; DEFECT; SKIN; CONTROL; POROUS; ENCOURAGE;

RAPID; CELLULAR; INVADE

Derwent Class: A96; D22; P32; P34

International Patent Class (Main): A61F-002/02; A61L-015/14; A61L-015/32;

A61L-015/64; A61L-027/00; C08J-000/00; C08J-009/26

International Patent Class (Additional): A61F-013/00; A61L-015/42

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V02; A12-V03A; D09-C04B

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; G3736 G3714 P0599 D01 F70; R24034 G3714 P0599 D01 F70;
R24068

G3714 P0599 D01 F70; S9999 S1309-R

002 018; ND01; B9999 B3383-R B3372; K9745-R; Q9999 Q8015 Q7987;
Q9999

Q8048 Q7987

003 018; R01455 G1854 G1843 D01 D11 D10 D50 D88 F73; A999 A157-R
Derwent Registry Numbers: 1455-S; 1514-S

?

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-99051

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) IntCl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 L 15/64
27/00

A 6 1 L 15/04
27/00

Z

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平8-156375

(22) 出願日 平成8年(1996)5月29日

(31) 優先権主張番号 9 5 1 0 8 6 8 . 4

(32) 優先日 1995年5月30日

(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 591081686

ジョンソン・アンド・ジョンソン・メディ
カル・インコーポレイテッド
JOHNSON & JOHNSON M
EDICAL, INCORPORATED
アメリカ合衆国、76004-0130 テキサス
州、アーリントン、アーブルック・プール
バード 2500

(72) 発明者 ジェイムズ・マクグレガー

イギリス国、ジー64 1エイワイ、グラス
ゴー、ビショップブリッグス、フェッター
カーン・ガーデンズ 22

(74) 代理人 弁理士 田澤 博昭 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多孔度を制御できる生体吸収性移植材料およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 多孔度を制御できる生体吸収性移植片材料を製造する方法を提供すること。

【解決手段】 本発明の方法は、コラーゲンなどの生体吸収性ポリマーを、水など第1の溶媒に分散させた分散液を調製する工程と、この分散液に、凍結した水の小滴あるいは氷の粒子等の第2の材料の粒子を添加する工程と、この分散液を凍結して、先の粒子を含む凍結した分散液を生成する工程と、この凍結した分散液から、凍結乾燥あるいは溶媒抽出によって第1の溶媒と第2の材料を除去して多孔性の移植片材料を得る工程を含む。

図面代用写真



【特許請求の範囲】

【請求項1】 内部で相互に連絡し合う複数の孔を有する生体吸収性材料の製造方法であって、

第1の溶媒を使って生体吸収性ポリマーの分散液を調製する工程と、

前記分散液に、第2の材料の粒子を添加し、この分散液を凍結して、前記粒子を中に含む凍結分散液を調製する工程と、

前記凍結した分散液から、凍結乾燥あるいは溶媒乾燥により一工程で前記第1の溶媒と第2の材料を除去する工程を含む方法。

【請求項2】 請求項1記載の方法によって製造される多孔性生体吸収性移植片材料。

【請求項3】 前記多孔性生体吸収性材料の創傷治療用移植片または包帯の製造への使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、多孔度を制御できる生体吸収性移植材料およびその製造方法に関する。このような材料は、特に創傷部治療用の移植片や包帯に適する。

【0002】

【従来の技術】創傷部を保護し、その治癒と組織の再生を補助するため、創傷部に適用する、固体で生体吸収性の移植片および／または包帯材料を形成しようという試みが、これまでたくさんなされてきた。

【0003】固体の創傷用移植材料は、創傷部の治癒につれて制御されながら徐々に分解し、かつその場で (in situ) 吸収される性質、および抗原性が低くて機械強度が高く、さらに生体への相和性と適度の多孔度をもつものが好ましい。なかでも、創傷部の治癒は、線維芽細胞の移植片への移行と移植片への結合組織を含む母材と顆粒組織が多量に増殖することに依存していることから、多孔度を制御できることは重要である。

【0004】ここ2、30年の間は、創傷の治療や軟組織の増大のためには、蛋白や多糖類を含む天然の生体高分子が利用されてきた。最も一般的な動物性蛋白であり動物の体内において最も接着性の組織の主成分であるコラーゲンのような蛋白は、このような物理的性質と、生体への受容性が高いということから、そのような用途に使用されてきた。コラーゲンには遺伝上別個の多くの型があるが、高等な哺乳類は通常これら多くの型を有し、例えば、ヒト、ウシ、ヒツジ、ブタあるいはニワトリにおける種々の型の相同性はきわめて高い。これは、動物性コラーゲンは移植されても免疫抗原性は非常に低く、したがって逆反応の起こる可能性は非常に低いことを意味する。さらに、コラーゲンと他の多くの生体高分子は、線維芽細胞の拡散を促進し、また脈管形成を促進することにより、創傷の治癒を活発に補助する。

【0005】他の蛋白、特にヒトの結合組織母材の蛋白

は、創傷治癒あるいは組織への移植材料の手段として提案されてきた。このような蛋白には、フィブロネクチン、ラミニンおよびフィブリンがある。同様に、結合組織部材の高分子量多糖類も、種々のタイプの創傷用包帯や「合成皮膚」に用いられている。これらは、硫酸ペパラン、硫酸コンドロイチン、ヒアルロン酸および硫酸デルマタンなどの分子を含む。他の、特に植物性の天然多糖類 (アルギン酸塩、グアルガム、種々の植物性ゴム) は、創傷用包帯の材料に有用とされてきたが、生体吸収性ではないため、移植片の材料としてはあまり使われていない。

【0006】US-A-4970298号 (Frederick H. Silver 他) は、創傷用移植片に好適とする生体分解性のコラーゲン母材について述べている。このコラーゲン母材は、まずコラーゲンを含む水性の分散液を凍結乾燥し、コラーゲンを二段階の架橋工程を経て架橋させ、さらにこの架橋した母材を凍結乾燥することによって得られる。この母材は、ヒアルロン酸とフィブロネクチンも含む。

【0007】EP-A-0274898号 (Ethicon, Inc.) は、開放セルを有するフォーム状で、ポリ-p-ジオキサノン、他のポリヒドロキシカルボン酸、ポリラクチド、ポリグリコリドなどの再吸収可能なポリエステルから形成される吸収性の移植片材料について述べている。開放再ルをもつプラスチック母材は、再吸収可能なプラスチックから形成されて母材に埋め込まれる編織布性の補強部材を一個またはそれ以上使って補強される。この開放セルをもつプラスチック母材は、非水性溶媒を使ったプラスチック材料の溶液または懸濁液を凍結乾燥して得られる。開放セルプラスチック母材の孔径は、10~200 μm である。

【0008】JP-A-03023864 (グンゼ (株)) は、ポリ-L-乳酸の繊維で補強したコラーゲンのスポンジ状母材を含む創傷用移植片について記載している。このコラーゲンのスポンジ状母材は、ブタのアテローム性コラーゲンの溶液を凍結乾燥して得られる。

【0009】EP-A-0562862 (Johnson & Johnson Medical, Inc.) は、固体のコラーゲン繊維、フィルムあるいはフレークの方向性をもった下部組織を埋設したコラーゲンのスポンジ状母材を含む複合性の生体吸収性創傷用移植片材料を開示している。この各組織は、コラーゲンのスポンジを補強し、また移植片への方向性を持った細胞の移行のための足場を提供する。この複合体は、下部組織を水性のコラーゲンスラリーに浸漬し、ついでこのスラリーを、コラーゲンのスポンジ状母材を形成するよう、凍結乾燥して得られる。

【0010】上述の生体吸収性のスポンジ状移植片は、生体吸収性材料の溶液あるいは懸濁液を凍結乾燥あるいは溶媒乾燥して得られる。しかし、こうして得られるスポンジ状材料の孔径や密度を制御するのは困難である。

これらスポンジの構造的な一体性は、生体吸収性の補強繊維あるいは下部構造を母材に埋設すれば増加させることができる。スポンジの再吸収は、生体高分子を架橋させれば、遅らせることができる。

【0011】また、このようにして凍結乾燥により得られるコラーゲンスポンジの孔径を小さくする試みもなされている。この試みは、スポンジの密度を増加させる目的と、孔径を線維芽細胞の侵入に最適と考えられる50～250マイクロmに制限する目的で行われた。

【0012】とりわけ、WO90/00060号(Collagen Corporation)は、架橋のないコラーゲンフィブリルの懸濁液をフラッシュ凍結し、ついで凍結乾燥して得られるコラーゲン移植片について記載している。コラーゲンフィブリルの懸濁液フラッシュ凍結すると、小さな氷の結晶が生じ、最終的なスポンジの孔径が小さくなる。この移植片は、0.01～0.3g/cm³の嵩密度をもち、全孔径の少なくとも約80%が、平均で35～230μmの孔径をもつ孔径分布を有する。この創傷治療用母材はまた、生体活性材の効果的な維持・搬送系として働く。

【0013】ところで、これらスポンジ材料の多くは、組織の増殖ないしは修復のために使用されるもので、細胞や新しく合成された結合組織に侵入されそして置き換わる必要がある。このため、欠損した組織に代用するため創傷部に適用され、欠損した組織を増殖するために使用される材料は、細胞や新しく形成される結合組織が迅速に入り込めるものでなければならない。もしそうでなければ、その材料は、創傷床と、母材の外に形成される顆粒組織によって急速に剥脱されるであろう。

【0014】0.1～3.0mm、好ましくは0.3～1.0mmの大きな孔は、線維芽細胞の侵入率を高め、創傷治療能力を高めることが分った。

【0015】Wake他「Cell Transplantation」,第3巻,第4号,第339～343頁(1994年)には、多孔性生体吸収性ポリマー基板における線維脈管組織の成長に関する孔径の効果について記述がある。ポリ-L-乳酸(PLLA)は、粒子浸出技術を使って、500μmまでの孔径をもつように調製した。簡単にいうと、PLLAを塩化メチレンに溶解し、所望の孔径とほぼ同じ粒径をもつ、篩にかけた塩化ナトリウム粒子を、このPLLAの塩化メチレン溶液に分散させた。得られた分散液は、ディスクにキャストし、乾燥させた。塩化ナトリウムはついで、ディスクから浸出させ、所望の多孔性PLLA構造体を残留させた。孔径が大きい(～500μm)多孔性PLLAには、孔径が小さい(179μmおよび91μm)多孔性PLLAよりも、線維脈管組織が迅速に進入することが分った。

【0016】Mikos 他「Polymer」,第35巻,第5号,第1068～1077頁(1994年)には、粒子浸出を使ったPLLAスポンジの調製について詳細な記載が

ある。ここには、塩化ナトリウム粒子の70～90重量%がPLLAに含まれるときは、浸出によって得られた材料は、均質につながり合う孔をもつ。しかし、PPAの水性分散液を凍結したものから塩化ナトリウムを浸出する方法については記述がない。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明は、例えば皮膚の完全なあるいは部分的な欠損などの創傷の治療と組織の修復に適したスポンジ材料を製造する新しい方法を提供することを目的とする。この材料は、非常に速い細胞の侵入を促進し、支持するのに十分大きく、また内部で相互に連絡し合う孔をもち、この穴は等級その他を制御できる。

【0018】本発明はまた、本発明の方法によって得られ、上述の大きさの制御等が可能な孔を有する生体吸収性のスポンジ材料を提供することも目的とする。

【0019】本発明はさらに、生体吸収性材料の水性分散液を使った新しいスポンジ材料の製造方法を提供することも目的とする。

【0020】そして、本発明は、創傷用移植片および/または創傷用包帯の調製に当って、本発明の方法で製造した生体吸収性材料を使用することも提案する。

【0021】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、内部で相互に連絡し合う複数の孔を有する生体吸収性材料の製造方法であって、第1の溶媒を使って生体吸収性ポリマーの分散液を調製する工程と、前記分散液に、第2の材料の粒子を添加し、この分散液を凍結して、前記粒子の中に含む凍結分散液を調製する工程と、前記凍結した分散液から、凍結乾燥あるいは溶媒乾燥により一工程で前記第1の溶媒と第2の材料を除去する工程を含む方法が提供される。

【0022】上述の第1の溶媒と第2の材料を、例えば真空中で蒸発させて(凍結乾燥)、凍結した分散液から除去すると、公知の生体吸収性スポンジにいくらか似た構造をもつスポンジ母材を含む固体の生体吸収性ポリマーが得られる。しかし、本発明のスポンジは、先の凍結した分散液に含まれて板分散した粒子の大きさと分布に対応する内部でつながった複数の大きな孔を有する。凍結分散液中の数と粒径は容易に制御できるため、本発明の方法によれば、多数の、粒径を制御された孔をもつスポンジを得ることができる。

【0023】第2の材料の粒子は、好ましくは凍結した小滴あるいは、砕いて篩にかけた第2の溶媒の凍結粒子がよい。この凍結した小滴あるいは凍結粒子を分散液に添加する工程は、分散液を第2の溶媒の融点以下の温度に維持しながら行われる。第2の溶媒が水で、分散液が水性の分散液の場合は、この添加の工程は、分散液の凍結点を下げるため、エタノールやイソプロパノールなどの一種もしくは二種以上の低分子量アルコール(濃度は

50重量%まで)を、分散液に添加して行う。好ましくは、5～10重量%の低分子量アルコールを用いるのがよい。

【0024】また、他の態様においては、第1の溶媒を水とし、第2の溶媒は水に不溶の油あるいは、ヘキサンなど揮発性で水に不溶の炭化水素とする。この場合、この第2の溶媒は、液状の小滴の形で生体吸収性ポリマーの分散液に滴下し、標準的な混合／乳化方法で分散させる。第2の溶媒の液状の小滴を安定させるため、乳化剤を加えてもよい。

【0025】第1の溶媒と第2の材料は、凍結乾燥によって凍結分散液から除去するのが好ましい。すなわち、第1の溶媒と第2の材料は、真空下で、分散液に熱を加え、蒸発させて除去する。

【0026】また別の態様によれば、第1の溶媒と第2の材料は、溶媒乾燥によって除去する。この場合、凍結分散液は、分散液の凍結点以上の温度に維持したイソプロパノールなど第3の液状の溶媒に浸漬する。適宜中間圧縮工程を加えるなどして、この溶媒浴に繰り返し浸漬すると、第1の溶媒と第2の材料が凍結した分散液から抽出される。生成物中に残留した溶媒は、蒸発によって除去できる。この方法は、第1の溶媒が水性で、第2の材料が油など非揮発性の液体の場合に、特に適している。第1の溶媒あるいは第2の材料が水の場合は、第3の溶媒は、無水イソプロパノールなど吸湿性の溶媒が好ましい。溶媒乾燥の方法は、例えばUS-A-3157524号に記載してある。

【0027】生体吸収性のポリマーは、一種またはそれ以上の生体高分子を含むのが好ましい。より好ましいのは、生体吸収性ポリマーを実質的に一種またはそれ以上の生体高分子だけからなるようにすることである。生体高分子は、コラーゲン、フィブリン、ラミニンおよびフィブロネクチンからなる群より選ばれるのが好ましい。より好ましいのは、生体吸収性ポリマーを実質的にコラーゲンだけからなるようにすることである。コラーゲンは、繊維状不溶性コラーゲン、アテロコラーゲン、可溶性コラーゲンあるいは再沈殿させたコラーゲンを含むものなら、タイプやどのようなものから取ったかは問わない。

【0028】移植片材料が移植の場で溶解ないし再吸収される速度を遅くするため、本発明の方法においては、生体吸収性ポリマーを架橋剤で処理するのが好ましい。より好ましいのは、生体吸収性ポリマーをコラーゲンにし、架橋剤をHMDI（ヘキサメチレンジイソシアナート）にすることである。生体吸収性ポリマーの分散液に対する架橋剤による処理は、第2の材料の小滴の添加の前または後に行われる。また、この架橋剤処理は、ガス状のホルムアルデヒドを使って、最終的な移植片材料に対して行ってもよい。

【0029】本発明の方法の第1の利点は、多数の制御

可能な孔をもつ移植片材料を形成できることである。本発明の方法によって得られる移植片材料は、凍結分散液中の粒子の大きさと分布にほぼ対応する内部でつらなる孔を有する。創傷治療用の移植片材料を製造するときは、使用する第2の粒子は0.1～3.0mmの粒径をもつのが好ましい。より好ましい粒径は、0.3～1.0mmである。第2の粒子を添加する生体吸収性ポリマーの分散液に対するこの粒子の重量比は、1:1ないし20:1である。したがって、生成した材料における孔は、この材料の容量の約50～95%である。

【0030】本発明の方法は、Wake他とMikos 他のも多孔性移植片を形成する塩浸出法に大きな利点をもたらす。特に、本発明の方法においては、第1の溶媒と第2の材料の除去は、単一のプロセスによって行われるため、製造コストとその複雑さを抑えることができる。さらに、本発明の方法によれば、蛋白や多糖類など水性の移植片材料を製造することも可能になる。さらに、第2の材料の粒子は、チップ、ロッド、ビーズなど種々の形状に形づくることができる。ロッドあるいはチップを使う場合は、得られる移植片材料は、内部でつらなる多数のチャネルを含むものになり、迅速な細胞侵入が可能になる。さらに、本発明によれば、これまでの塩浸出法では薄いフィルムを形成するのが困難であったのに対し、移植片材料を所望の形状でキャストできるようになる。本発明のもう一つの利点は、凍結分散液中の第1の溶媒の組成比と量は制御可能であるため、得られる移植片材料の密度と多孔度をよく制御できることである。

【0031】本発明はまた、本発明の方法によって得られる多孔性生体吸収性の移植片材料も提供する。

【0032】本発明の範囲はさらに、創傷治療用の移植片または包帯を製造する際に、本発明の方法によって得られる多孔性生体吸収性の移植片材料を使用することにも及ぶ。

【0033】

【発明の実施の形態】以下に本発明の特定の態様を、添付の図面を参照して詳しく説明する。

【実施例1】（比較例）

繊維状コラーゲンを、US-A-4320201号とUS-A-3823212号にあるように、ウシの皮から、水に不溶のスラリーとして純粋な形で得た。この繊維状のスラリーは、水酸化ナトリウムでpH9.0まで塩基性にし、固体の濃度が5重量%になるよう、水を加えた。

【0034】コラーゲン繊維の水性分散液は、ついで固体濃度が0.5%になるよう希釈した。そして、架橋剤HMDI（ヘキサメチレンジイソシアナート）をコラーゲンの5重量%に対応する量だけ分散液に攪拌しながら添加し、その後混合物を噴射凍結機で瞬間凍結させた。凍結した分散液は、この後、標準的な条件の下に凍結乾燥させた。

【0035】このようにして得られたコラーゲンスポンジの架橋の様子は、図1に示す。スポンジは相互につながった孔をもつことが分る。この孔径のメジアン（中央値）は、約0.1mmであった。

【0036】〔実施例2〕コラーゲン繊維の水性分散液を、実施例1と同様にして調製した。ついで、この分散液に、脱水エタノールと水を添加し、最終的な濃度をエタノールについては10容量%、固体については5重量%とした。この分散液はついで、-6℃まで冷却した。

【0037】プラスチックバッグに入れた氷をハンマで叩き、ついで温度を-10℃以下に保ちながら、2mmの篩を通して氷の粒子を調製した。この氷の粒子は次に、混合物中における最終的なコラーゲンの固体濃度が0.5重量%になるよう、分散液1重量部当り9重量部の割合で、予備冷却したコラーゲンの分散液に添加した。HMDIは、分散液中にコラーゲンが5重量%あるものとしてこれに対応する量だけ、攪拌しながら加える。混合物はついで、噴射凍結機で瞬間凍結させた。凍結した分散液は、この後、標準的な条件の下に凍結乾燥させた。

【0038】このようにして得られたコラーゲンスポンジの架橋の様子は、図2に示す。スポンジは相互につながった孔をもつことが分る。そして、図2の場合は、きわめて大きな孔径をもつものが非常に多い。大きな孔は、氷粒子を凍結したコラーゲン分散液から蒸発させた跡に残った空隙である。これら大きな孔の典型的な径は、0.3~1.0mmである。

【0039】〔実施例3〕コラーゲン繊維の水性分散液を、実施例1と同様にして調製した。ついで、この分散液に、脱水エタノールと水を添加し、最終的な濃度をエタノールについては10容量%、固体については5重量%とした。この分散液はついで、-5℃まで冷却した。

【0040】大きさが0.3~1.0mmの氷結した水滴を、物理的によく分離された水滴の流れを、イソプロピルアルコールのような-20℃の凍結溶液あるいは液体窒素に射出する。生成した水滴は収集して、-15℃で補完した。

【0041】氷結した水滴を、最終的なコラーゲンの固体濃度が0.5重量%になるよう、分散液1重量部当り9重量部の割合で、予備冷却したコラーゲンの分散液に添加した。HMDIは、分散液中にコラーゲンが5重量%あるものとしてこれに対応する量だけ、攪拌しながら加える。混合物はついで、噴射凍結機で瞬間凍結させた。凍結した分散液は、この後、標準的な条件の下に凍結乾燥させた。

【0042】〔実施例4〕コラーゲン繊維の水性分散液を、実施例1と同様にして調製した。ついで、この分散液を1℃に冷却したものに、分散液中のコラーゲンの5~100重量%に相当する量だけ、液状の植物油を加えた。そして、乳化剤として溶解性のコラーゲンが0.5重量%存在するものと存在しないものに、それぞれ油を

加える二つの実験を行った。HMDIは、架橋剤として、コラーゲンの5重量%に相当する量を加え、混合物はこの乳化ホモジナイザー中で直ちに、径が0.1~0.5mmの油滴の分散液が得られるまで、激しく攪拌した。そして、この時点で、混合物は噴出凍結機で瞬間凍結させた。生成物について、イソプロパノールの温浴中で一定の速度でゆっくりと攪拌しながら、油がすべて抽出されるまで（生成物を粉碎し、標準的な脂肪抽出法で抽出して評価した）徐々に氷解させた。高濃度の油を用いるときは、イソプロパノールを新しい溶媒に変える必要がある。生成物について、空気乾燥ないし水洗し、その後凍結乾燥する。

【0043】〔実施例5〕コラーゲン繊維の水性分散液を、実施例1と同様にして調製した。パーム油の固体の油滴（室温では固体）を、45℃の液状のパーム油を、予備冷却した1℃の水浴に滴下して調製した。この油滴を集め、実施例1と同様にして、アルコールを含まないコラーゲンの分散液と混合した。パーム油の抽出と乾燥は、実施例2と同様にして行った。

【0044】〔実施例6〕本発明によって形成した創傷用移植片材料の大きな細胞浸潤特性を以下に示す。上述の実施例1と2で説明した方法で形成したコラーゲンスポンジをラットの皮下に移植した。そして、このスポンジは、それぞれ1日、3日、7日および14日跡に取り出した。各スポンジの一部を、組織分析用に採取した。

【0045】図3と図4は、従来の方法で形成したスポンジ（図3）と本発明の方法で形成したスポンジ（図4）に対する細胞浸潤の速度の違いを示す。14日後に採取したものについて、図3においてはほとんど細胞浸潤が見られないのに対し、図4のスポンジにはかなりの細胞浸潤が見られることが明瞭に識別できる。これは、移植したスポンジの組織分析によっても確認された。

【0046】上述の様子は、本発明の説明のためにのみ、記載したものである。当業者ならば、本発明に係る他の多くの態様も、特許請求の範囲に包含されることは了解できるであろう。

【0047】本発明の具体的な実施態様は以下の通りである。

- 1) 前記第2の材料の粒子は、第2の溶媒の凍結した小滴あるいは凍結した粒子であり、前記第2の材料の粒子の添加する工程は、前記分散液を前記第2の溶媒の融点以下に維持した状態で行われる請求項1記載の方法。
- 2) 前記第1および第2の溶媒は同じ液体を含む上記実施態様1)記載の方法。
- 3) 前記第2の材料の粒子は、前記第1の溶媒と混和しない第2の溶媒の小滴である請求項1記載の方法。
- 4) 前記第1の溶媒と第2の材料を除去する工程は、凍結乾燥によって行う請求項1ないし上記実施態様1)~3)のいずれか一項記載の方法。
- 5) 前記第1の溶媒と第2の材料を除去する工程は、溶

媒乾燥によって行う請求項 1 ないし上記実施態様 1) ～ 3) のいずれか一項記載の方法。

6) 前記第 1 の溶媒は水である請求項 1 ないし上記実施態様 1) ～ 5) のいずれか一項記載の方法。

7) 前記生体吸収性のポリマーは、一種もしくはそれ以上の生体高分子である上記実施態様 1) ～ 6) のいずれか一項記載の方法。

8) 前記生体高分子は、コラーゲン、フィブリン、ラミニンおよびフィブロネクチンからなる群より選ばれる上記実施態様 7) 記載の方法。

9) 前記生体高分子は、実質的にコラーゲンからなる上記実施態様 7) または 8) 記載の方法。

10) 前記方法はさらに、前記生体吸収性ポリマーを架橋剤で処理する工程を含む請求項 1 ないし上記実施態様 1) ～ 9) のいずれか一項記載の方法。

【0048】 11) 前記第 2 の材料の粒子の少なくとも一部は、最小の粒径が 0.1 ～ 3.0mm である請求項 1 ないし上記実施態様 1) ～ 10) のいずれか一項記載の方法。

12) 前記第 2 の材料の粒子の少なくとも一部は、最小の粒径が 0.3 ～ 1.0mm である上記実施態様 11) 記

載の方法。

13) 前記第 2 の材料の粒子の、前記生体吸収性ポリマーの分散液に対する重量比は、1 : 1 ～ 20 : 1 である請求項 1 ないし上記実施態様 1) ～ 12) のいずれか一項記載の方法。

【0049】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、多孔度を制御できる生体吸収性移植片材料およびその製造方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】従来の方法で得られたコラーゲンスポンジ移植片材料の走査形電子顕微鏡写真。

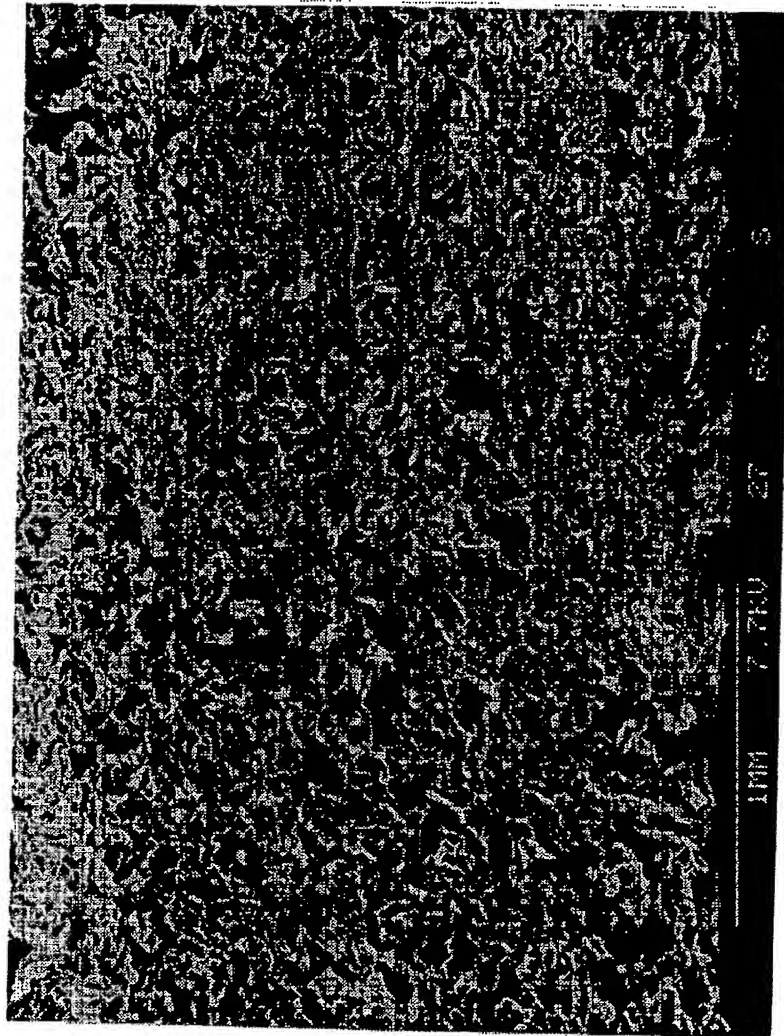
【図 2】本発明の方法で得られたコラーゲンスポンジ移植片材料の、図 1 と同じ倍率の走査形電子顕微鏡写真。

【図 3】従来のスポンジについて、生体への移植後 14 日した時点で図 1 と同様にして断面をみた走査形電子顕微鏡写真。

【図 4】本発明のスポンジについて、生体への移植後 14 日した時点で図 3 と同様にして断面をみた走査形電子顕微鏡写真。

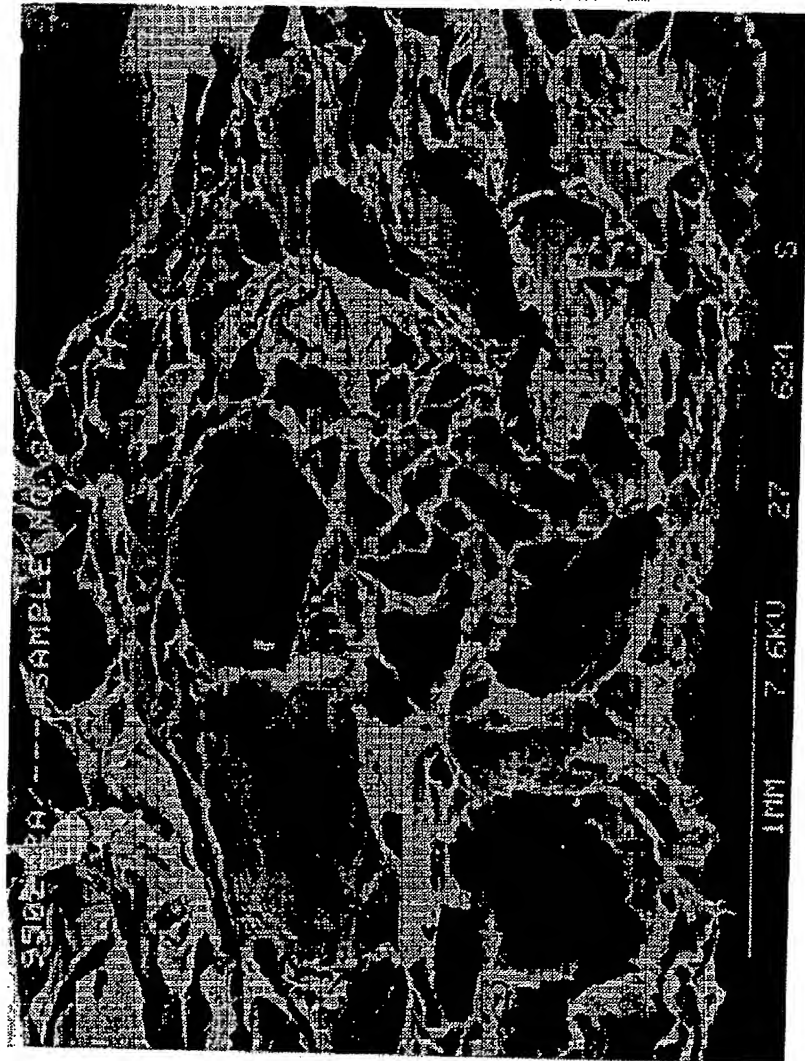
【図1】

写真用代面図



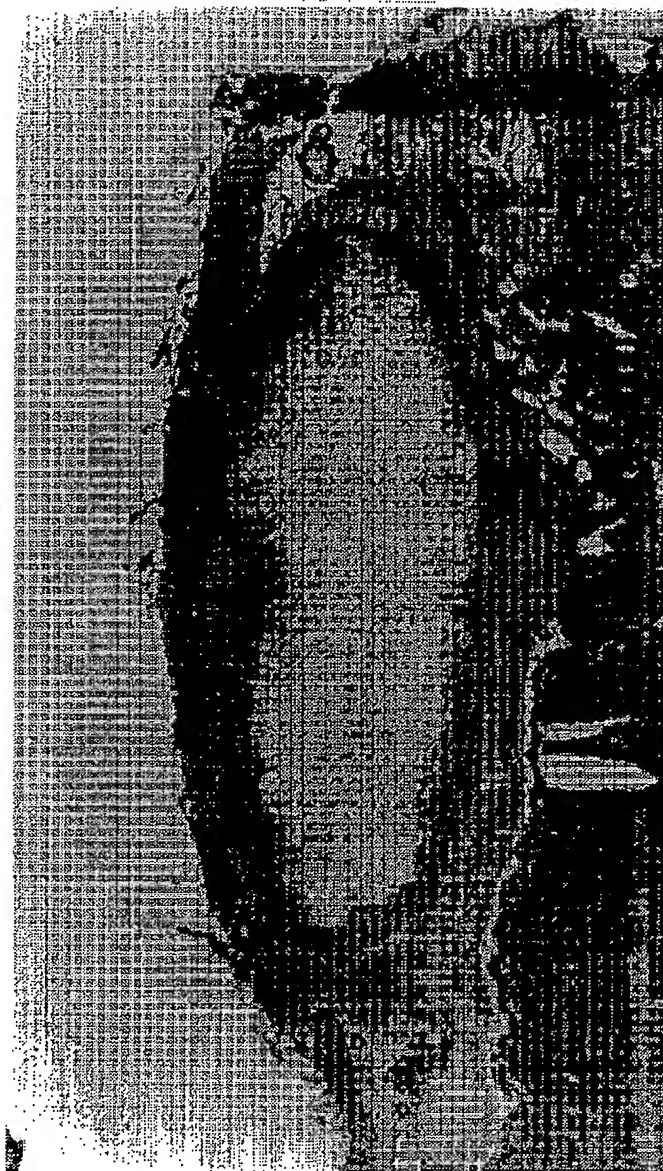
【図2】

図面代用写真



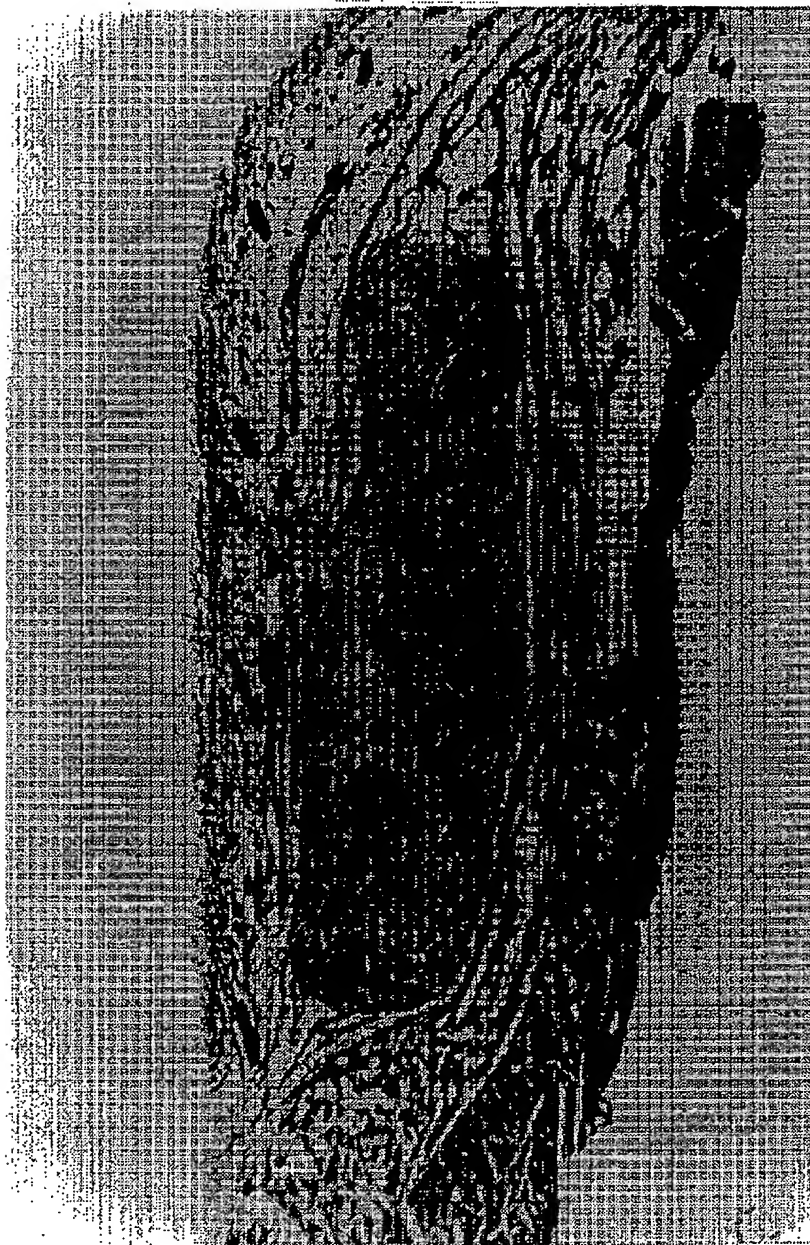
【図3】

図面代用写真



【図4】

図面代用写真



フロントページの続き

(72)発明者 ポール・ダブリュ・ワット
イギリス国、ジー75 0ピービー、イース
ト・キルブライド、ヴァレーフィールド、
ロモンド 25

(72)発明者 ニコラス・ディー・ライト
イギリス国、エフケイ16 6ディーイー、
パースシャー、ドゥネ、バルカーチ・スト
リート、グレニスラ 10

(72)発明者 ウィルソン・ハーベイ
イギリス国、エフケイ 8 3 エイエック
ス、スターリング、ガーグノック、ザ・グ
リーブ 23

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.